

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

29 404

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7042 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61J 1/03 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2016-32150**
(22) Přihlášeno: **26.02.2016**
(47) Zapsáno: **03.05.2016**

- (73) Majitel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ
- (72) Původce:
Gregor Sedmak, Skoflica 1291, SI
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
- (74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

- (54) Název užitého vzoru:
**Stabilizovaný léčivý přípravek obsahující
kanagliflozin**

CZ 29404 U1

Stabilizovaný léčivý přípravek obsahující kanagliflozinOblast techniky

Technické řešení se týká Al/Al blistru obsahujícího tablety kanagliflozinu, přičemž kanagliflozin je přítomen v nekystalické formě. Blistr může zahrnovat inertní atmosféru, s výhodou dusík, cílem tohoto balení je zvýšení fyzikální a chemické stability léčivého přípravku.

Dosavadní stav techniky

Stabilita lékové formy je při vývoji léku jedním z klíčových předmětů zájmu, vyšší stability lze dosáhnout optimalizováním složením na základě rozsáhlých kompatibilních studií, použitím optimální pevné formy léčivé látky, snížením vlhkosti během výroby a konečně použitím vhodného obalového materiálu.

Původní léčivý přípravek, Invokana, obsahuje účinnou látku kanagliflozin v krystalické formě a lékovou formou jsou potahované tablety balené v PVC/Al blistrech.

Krystalické pevné látky jsou charakterizované svým uspořádáním dlouhého dosahu. Tyto formy jsou termodynamicky stabilnější než nekystalické pevné formy, jako jsou polokrystalické formy, amorfní formy, pevné roztoky. Nicméně jsou krystalické formy zároveň méně rozpustné. Proto je výzvou připravit formu se zlepšenou rozpustností, ale současně též s přijatelnou stabilitou.

Podstata technického řešení

Jedním provedením tohoto vynálezu je Al/Al blister obsahující farmaceutickou formulaci, v níž je kanagliflozin přítomný v nekystalické formě, s přijatelnou stabilitou. Přednostní nekystalické formy v tomto vynálezu jsou amorfní forma kanagliflozinu, komplex kanagliflozin/beta-cyklo-dextrin a komplex kanagliflozin/povidon. Al/Al blister je druhem nepropustného balení.

Dalším provedením tohoto vynálezu je Al/Al blister obsahující farmaceutickou formulaci, v níž je kanagliflozin přítomný v nekystalické formě, která je dále stabilizovaná použitím inertního plynu. Přednostní inertní plyn z tohoto vynálezu je dusík.

Stabilní kompozice obsahující nekystalickou formu kanagliflozinu obvykle obsahuje plnivo. Obecně jsou přednostní ve vodě rozpustná i ve vodě nerozpustná plniva, vhodná plniva obsažená v kompozici nekystalické formy kanagliflozinu mohou být zvolena z, ale nejsou omezena na mikrokystalickou celulózu, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, monosacharidy, oligosacharidy a cukerné alkoholy jako glukóza, fruktóza, sacharóza, monohydrát laktózy, bezvodá laktóza, rafinóza, isomalt, trehalóza, dextráty, mannitol, erythritol, sorbitol, maltitol, xylitol a laktitol, stlačitelný cukr, dihydrát dibazického fosforečnanu vápenatého a jejich směsi. Přednostními plnivy jsou taková plniva, v nichž je obsah zbytkové vlhkosti méně než 4 % hmotn./hmotn., měřeno při 85 °C po dobu 20 minut. Přednostními plnivy jsou laktóza, mannitol, xylitol a mikrokystalická celulóza s nízkým obsahem vlhkosti.

Kompozice obsahující nekystalickou formu kanagliflozinu obvykle dále obsahuje pojivo, vhodná pojiva mohou zahrnovat povidon, kopovidon, práškovou celulózu, krystalickou celulózu, mikrokystalickou celulózu, silikonizovanou mikrokystalickou celulózu, deriváty celulózy jako hydroxymethylcelulózu, hydroxyethylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu, škrob, předem želatinovaný škrob, polymethakryláty a jejich směsi. Kompozice obsahující nekystalickou formu kanagliflozinu přednostně obsahuje 0,5 až 30 hmotn. % pojiva, přednostněji 1 až 7 hmotn. % pojiva, nejvíce přednostně 2 až 4 hmotn. % pojiva.

Kompozice obsahující nekystalickou formu kanagliflozinu obvykle obsahuje alespoň jedno lubrikační činidlo a/nebo kluzné činidlo, vhodná lubrikační činidla a/nebo kluzná činidla mohou být zvolena ze stearátu hořečnatého, hydrogenovaného rostlinného oleje, hydrogenovaného ricinového oleje, mastku, stearylumarátu sodného, koloidního oxidu křemičitého, trisilikátu hořečnatého a jejich směsí. Zejména jsou přednostní kyselina stearová, stearát hořečnatý a stearylumarát sodný a koloidní oxid křemičitý.

Kompozice obsahující nekrystalickou formu kanagliflozinu obvykle obsahuje alespoň jedno rozvolňovadlo. Pojem „rozvolňovalo“, jak se zde používá, označuje jakýkoli materiál, který vykazuje nasáklivé a/nebo bobtnavé vlastnosti, když přijde do styku s vodou. Zejména pojem „rozvolňovalo“ označuje skupinu sloučenin sestávající z povidonu, krosypovidonu, škrobu, předem želatinovaného škrobu, sodné soli glykolátu škrobu, hydroxypropylškrobu, mikrokrystalické celulózy, sodné a vápenaté soli karboxymethylcelulózy, sodné soli zesítené karboxymethylcelulózy, draselné soli polakrilinu, nízkosubstituované hydroxypropylcelulózy, alginátu sodného a vápenatého, dokusátu sodného, methylcelulózy, agaru, guarové gumy, chitosanu a kyseliny alginové. Kompozice obsahující nekrystalickou formu kanagliflozinu přednostně obsahuje méně než 8 % rozvolňovadla.

Příklady uskutečnění technického řešení

Příklad 1

Čistý kanagliflozin v amorfní formě a komplex kanagliflozin-beta-cykloextrin (1:3 hmotn./hmotn.) byly podrobeny vlhkému teplu při 40 °C/75 % RH po dobu 1 a 3 měsíců. Amorfni forma čistého kanagliflozinu byla zabalena buď v balení Al/Al blistru za normálních podmínek (atmosféra vzduchu), nebo do Al/Al blistru pod atmosférou dusíku. Komplex kanagliflozin-beta-cykloextrin byl zabalen buď do balení polyethylen/Al transparentního blistru (PE), nebo do balení Al/Al blistru, v obou případech za normálních podmínek (atmosféra vzduchu). Chemická stabilita vzorků kanagliflozinu byla měřena pomocí metody HPLC. Fyzikální stabilita byla měřena pomocí metody XRPD.

Jak je zřejmé z výsledků uvedených v Tabulkách 1A, komplex kanagliflozinu s beta-cykloextrinem je chemicky stabilní v obou obalových materiálech, ale byla pozorována krystalizace v PE blistru. Pro čistou amorfni formu byl testován Al blistr se vzduchem stejně tak jako s atmosférou dusíku, protože amorfni forma je velmi citlivá k vlhkosti - PE blistr nebyl použit, nejde o ochranný materiál. Z testování stability amorfni API je zřejmé, že Al/Al blistr pod atmosférou dusíku poskytuje nižší hodnoty chemických nečistot ve srovnání s hodnotami pro amorfni API zabalenou v Al blistru pod atmosférou vzduchu. Amorfni forma je fyzikálně stabilní v obou baleních, jak lze též pozorovat z Tabulky 1B. Souhrnem je zřejmá výhoda použití Al blistru pro balení nekrystalických forem kanagliflozinu (amorfni, komplex s beta-CD), Al blistr s dusíkem lze použít jako obalový materiál s výhodou pro amorfni API.

Tabulka 1A: Porovnání chemické a fyzikální stability komplexu kanagliflozinu s beta-cykloextrinem baleného v PE blistru a v Al/Al blistru balených v atmosféře normálního vzduchu při 40 °C/75 % RH.

		Komplex kanagliflozin-beta-cykloextrin – balený do PE v atmosféře vzduchu	Komplex kanagliflozin-beta-cykloextrin – balený do Al/Al v atmosféře vzduchu
1 měsíc při 40 °C/75% RH	HPLC – zvýšení u chemických nečistot (%)	0,00	0,00
	XRPD	pozorována krystalizace	beze změny
3 měsíce při 40 °C/75% RH	HPLC – zvýšení u chemických nečistot (%)	0,00	0,00
	XRPD	pozorována krystalizace	beze změny

Tabulka 1B: Porovnání chemické a fyzikální stability amorfnní formy kanagliflozinu balené do Al/Al blistru a balené do Al/Al blistru v atmosféře dusíku při 40 °C/75 % RH.

		Amorfní forma kanagliflozinu – balená do Al/Al v atmosféře vzduchu	Amorfní forma kanagliflozinu – balená do Al/Al pod atmosférou dusíku
1 měsíc při 40 °C/75% RH	HPLC – zvýšení u chemických nečistot (%)	0,55	0,26
	XRPD	beze změny	beze změny
3 měsíce při 40 °C/75% RH	HPLC – zvýšení u chemických nečistot (%)	0,89	0,57
	XRPD	beze změny	beze změny

Příklad 2

- 5 Bud' amorfnní forma kanagliflozinu, komplex kanagliflozin/beta-cykloextrin (1:3 hmotn./hmotn.)
nebo komplex kanagliflozin/povidon (1:1 hmotn./hmotn.) byly míseny za sucha se všemi pomoc-
nými látkami uvedenými v Tabulce 2 kromě stearátu hořečnatého v bubnovém mísiči po dobu
20 minut. Poté byl přidán stearát hořečnatý a mísilo se po další 3 minuty, aby se získala směs
10 připravená k tabletování. Směs k tabletování byla poté tabletována na vysokorychlostním rotač-
ním tabletovacím stroji. Tablety byly zabaleny do různých obalových materiálů a bylo zahájeno
testování stability (podmínky 40 °C/75 % RH). Amorfnní forma použitá v tabletách 2A, 2C, 2D
byla zabalena do Al blistru s atmosférou vzduchu a dusíku, komplex s beta-cykloextrinem pou-
žitý v tabletách 2B a pevný roztok kanagliflozin/povidon použitý v tabletách 2E byly zabaleny do
Al a PE blistru, chemická stabilita vzorků kanagliflozinu byla měřena pomocí metody HPLC.
15 Fyzikální stabilita byla měřena pomocí metody XRPD.

20 Jak je zřejmé z výsledků uvedených v Tabulce 2a, testované nekystalické pevné formy ka-
nagliflozinu v tabletách jsou fyzikálně stabilní ve všech testovaných obalových materiálech
kromě tablet obsahujících komplex s beta-cykloextrinem, u nichž byla pozorována krystalizace
komplexu v PE blistru. Jde o soulad s pozorováním z testování stability čistého komplexu s beta-
cykloextrinem.

25 Chemická stabilita je ovlivněna obalovým materiálem, v Tabulce 2a lze jasně pozorovat, že tab-
lety obsahující komplex s beta-cykloextrinem (2B) a pevný roztok (2E) v PE blistru podstoupí
významnější chemickou degradaci v porovnání s týmiž tabletami v Al blistru. Totéž chování se
pozoruje též pro tablety obsahující amorfnní formu API (2A, 2C, 2D), významnější degradace
nastává v Al blistru s atmosférou vzduchu v porovnání s týmiž blistrem (Al) s atmosférou dusíku.
Souhrnem je zřejmá výhoda použití Al blistru pro balení nekystalických forem kanagliflozinu
(amorfnní, komplex s beta-CD), Al blistr s dusíkem lze použít jako obalový materiál s výhodou
pro amorfnní API.

Tabulka 2. Kompozice nekystalických forem kanagliflozinu použité ve farmaceutických přípravcích.

	2A	2B	2C	2D	2E
Amorfní forma kanagliflozinu	100,00		100,00	100,00	
Kanagliflozin/beta-cykloextrin (1:3 hmotn./hmotn.)		400,00			
Kanagliflozin/povidon (1:1 hmotn./hmotn.)					200,00
Mannitol	294,00	270,00			185,00
Bezvodá laktóza			40,26	40,26	
Mikrokrystalická celulóza (5 % vlhkosti hmotn./hmotn.)		270,00	40,26		185,00
Mikrokrystalická celulóza (1,5 % vlhkosti hmotn./hmotn.)				40,26	
Hydroxypropylcelulóza			6,00	6,00	
Sodná sůl kroskarmelózy		50,00	12,00	12,00	20,00
Stearát hořečnatý	6,00	10,00	1,48	1,48	10,00
Celkem	400,00	1000,00	200,00	200,00	600,00

Tabulka 2a. Výsledky stability u nekystalických forem kanaglifozinu použitých ve farmaceutických přípravcích odpovídajících Tabulce 2.

		2A			2B			2C			2D			2E	
		balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: běžný PE blister	balení: A/AI blister	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: A/AI blister	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: A/AI blister	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: A/AI blister	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: běžný PE blister	balení: A/AI blister	balení: běžný PE blister
Počáteční stav – před stabilitou	HPLC – zvýšení u chemických nečistot (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	XRPD	amorfní API	beta-CD komplex s kanagli- flozinem	beta-CD komplex s kanagli- flozinem	beta-CD komplex s kanagli- flozinem	amorfní API	amorfní API	amorfní API	amorfní API	amorfní API	amorfní API	amorfní API	Pevný roztok	Pevný roztok	Pevný roztok
1 měsíc při 40 °C/75% RH	HPLC – zvýšení u chemických nečistot (%)	0	0,17	0,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	XRPD	amorfní API	pozorována krystalizace	beta-CD komplex s kanagli- flozinem	beta-CD komplex s kanagli- flozinem	amorfní API	amorfní API	amorfní API	amorfní API	amorfní API	amorfní API	amorfní API	Pevný roztok	Pevný roztok	Pevný roztok
		2A	2B			2C			2D			2E			
		balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: běžný PE blister	balení: A/AI blister	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: A/AI blister	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: A/AI blister	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: A/AI blister	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: A/AI pod atmosférou dusíku	balení: běžný PE blister	balení: běžný PE blister

3 měsíce při 40 °C/75% RH	HPLC – zvýšení u chemických nečistot (%)	0	0,35	0,05	0,35	0,02	0,16	0,01	0,67	0,03
	XRPD	amorfní API	pozorována krystalizace	beta-CD komplex s kanagli- flozinem	amorfní API	amorfní API	amorfní API	amorfní API	Pevný roztok	Pevný roztok
	HPLC – zvýšení u chemických nečistot (%)	0	0,64	0,12						
	XRPD	amorfní API	pozorována krystalizace	beta-CD komplex s kanagli- flozinem						
6 měsíců při 40 °C/75% RH	HPLC – zvýšení u chemických nečistot (%)	0	0,64	0,12						
	XRPD	amorfní API	pozorována krystalizace	beta-CD komplex s kanagli- flozinem						
	HPLC – zvýšení u chemických nečistot (%)	0	0,64	0,12						
	XRPD	amorfní API	pozorována krystalizace	beta-CD komplex s kanagli- flozinem						

Seznam analytických metod

Rentgenová prášková difrakce (XRPD):

Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 až $40^\circ 2\theta$, velikost kroku: $0,01^\circ 2\theta$, měření probíhalo na plochém práškovém vzorku, který byl nanesen na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky $0,02 \text{ rad}$ a protirozptylová clonka $1/4^\circ$. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'celerator s maximálním otevřením detekční štěrby, Sollerovy clonky $0,02 \text{ rad}$ a protirozptylová clonka $5,0 \text{ mm}$.

Kapalinová chromatografie (HPLC):

Přístroj: Waters Acquity UPLC, PDA detekce

Příprava vzorku: 10,0 mg zkoušeného vzorku rozpuštěno v 20,0 ml MeOH: voda (80/20, obj./obj.)

Kolona: - rozměr: $I = 0,10 \text{ m}$, $\text{AE} = 2,1 \text{ mm}$

- stacionární fáze. Bifenylová kolona Pinnacle, $1,9 \mu\text{m}$ částice
- teplota kolony: 60°C .

Mobilní fáze: A: fosfátový pufr $\text{pH} = 2,5$ (10mM)

B: methanol

Gradientová eluce:

Čas (min)	Průtok (ml/min)	% A	% B
0	0,4	85	15
5	0,4	50	50
10	0,4	45	55
17	0,4	10	90
22	0,4	10	90
23	0,4	85	15
25	0,4	85	15

Detekce: spektrofotometr 220 nm

Nástřik: $1 \mu\text{l}$

Teplota vzorku: 20°C

Koncentrace vzorku: $0,5 \text{ mg/ml}$

NÁROKY NA OCHRANU

1. Stabilizovaná léková forma přípravku obsahující nekrystalický kanagliflozin vybraný z amorfního kanagliflozinu nebo komplexu kanagliflozinu s cykloextrinem nebo tuhého roztoku kanagliflozinu s povidonem, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě tablety uložené v Al/Al blistru.

2. Přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že Al/Al blistr obsahuje inertní atmosféru.

3. Přípravek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že inertní atmosférou je dusík.
4. Přípravek podle nároku 1 až 3, **vyznačující se tím**, že tablety kanagliflozinu zahrnují jednu nebo více pomocných farmaceutických látek ze skupiny plniv, pojiv, rozvolňova-
del a lubrikačních činidel.
- 5 5. Přípravek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že se použije plnivo zvolené
z jednoho nebo více činidel ze skupiny mannitol, laktóza a mikrokrytalická celulóza.
6. Přípravek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že se použije pojivo hydroxy-
propylcelulóza.
- 10 7. Přípravek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že se použije rozvolňovadlo
sodná sůl kroskarmelózy.
8. Přípravek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že se použije lubrikační činidlo
stearát hořečnatý.

Konec dokumentu
